

Дипак Джоши • Джери Кин • Элисон Бринд

НАГЛЯДНАЯ ГЕПАТОЛОГИЯ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

**Перевод с английского Ю.О. Шульпековой
Под редакцией профессора Ч.С. Павлова**

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ФГАУ «Федеральный институт развития образования»
в качестве учебного пособия для использования в образовательном процессе
образовательных организаций, реализующих программы высшего образования
по специальностям 31.02.01 «Лечебное дело» и 31.05.02 «Педиатрия»

Регистрационный номер рецензии 186 от 05 июня 2017 года

Москва



**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»**

2018

Основные сведения по анатомии и физиологии печени

Часть 1

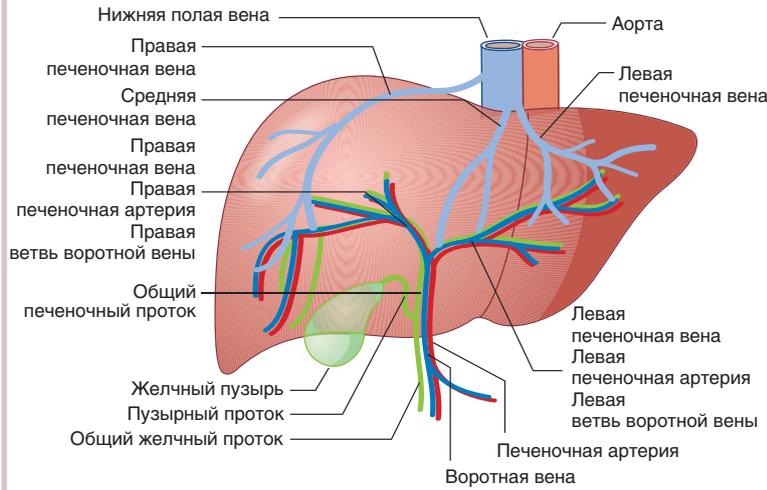
Главы

- 1 Строение печени и желчевыводящих путей
- 2 Метаболические функции печени
- 3 Состояние свертывания крови при заболеваниях печени
- 4 Фиброз печени

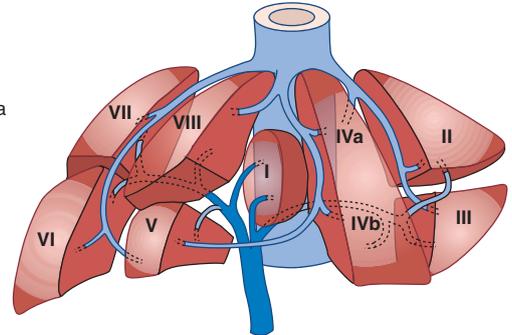
1

Строение печени и желчевыводящих путей

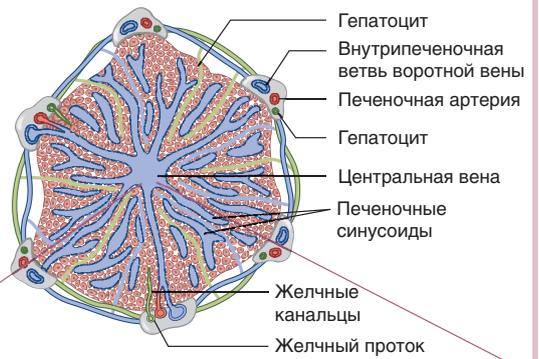
Кровоснабжение печени



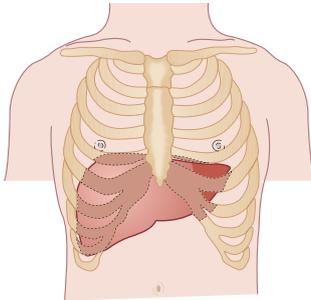
Сегменты печени



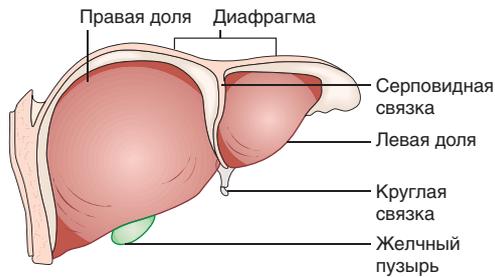
Схематичное строение печеночной дольки



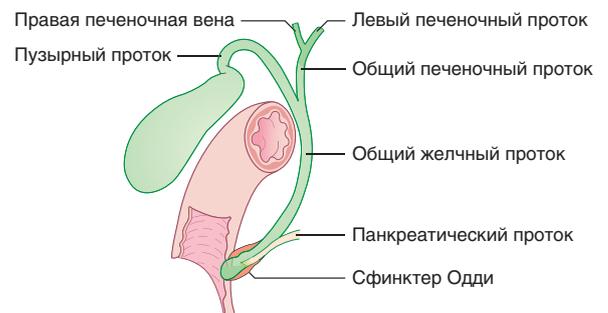
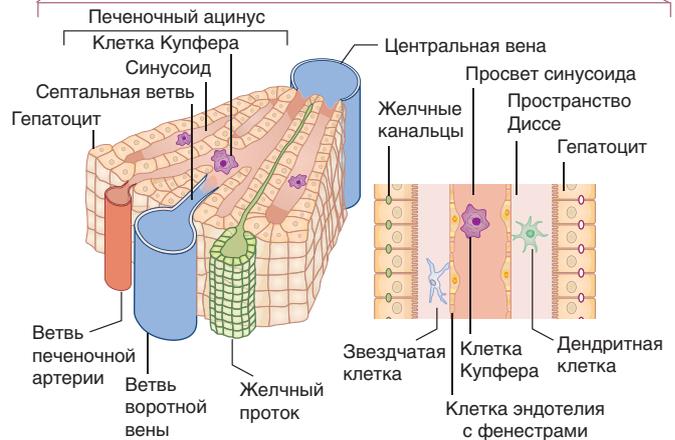
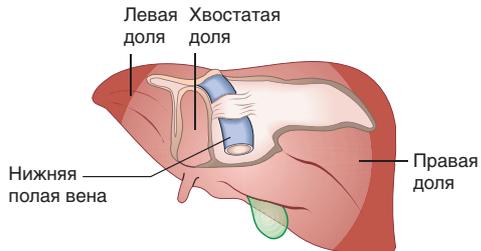
Положение печени



Вид спереди



Воротная вена



Развитие печени и желчных путей в эмбриональном периоде

Развитие печени начинается на 3-й неделе внутриутробного развития с закладки полого отростка эндодермы, отходящего от двенадцатиперстной кишки. Закладка печени «отпочковывается» от желчных компонентов. Печеночная часть содержит бипотентные клетки-предшественники, которые в дальнейшем дифференцируются в гепатоциты либо клетки билиарного эпителия. Последние образуют пластинчатые структуры — ранние пластины желчных протоков, которые благодаря интенсивной пролиферации клеток быстро растут и внедряются в прилегающую ткань мезодермы (формирующую мезенхимальную часть брыжейки кишечника). Здесь они встречаются с капиллярным сплетением, берущим начало от пупочной вены и формирующим синусоиды. Эпителиальные клетки располагаются рядами, образуя печеночные балки. Между балками из мезенхимы закладываются кровеносные сосуды и первые форменные элементы крови. Между клетками сохраняются щели, из которых впоследствии образуются желчные каналы. Образование желчи начинается на 12-й неделе. Клетки Купфера дифференцируются из моноцитов периферической крови, а звездчатые клетки печени (ЗК) — из субмезотелиальных клеток.

Анатомия печени и желчных путей

Печень — самый крупный внутренний орган, ее масса составляет 1,2–1,5 кг. Она покрыта соединительнотканной (глиссоновой) капсулой. Печень проецируется в правом верхнем квадранте живота и снаружи защищена реберной дугой. Верхняя граница органа соответствует V ребру (уровню сосков). При дыхании печень движется содружественно с диафрагмой, к которой она фиксирована. В печени выделяют две доли — правую и левую. Правая доля большего размера, на ее задней поверхности выделяется небольшая хвостатая доля, на нижней поверхности — небольшая квадратная доля. Правая и левая доли спереди разделены серповидной связкой (*ligamentum falciforme*), сзади — венозной связкой (*ligamentum venosum*), а книзу переходят в круглую связку печени (*ligamentum teres*), представляющую собой заросший венозный проток. Между правой и левой долями проходит средняя печеночная вена. В печени выделяют восемь сегментов в соответствии с разветвлениями правой, левой и средней печеночных вен.

Правый и левый печеночные желчные протоки сливаются в области ворот печени, образуя общий печеночный проток. Желчный пузырь располагается выше поперечно-ободочной кишки. Тело желчного пузыря суживается, переходя в шейку и затем в пузырный проток. При слиянии пузырного протока с общим печеночным образуется общий желчный проток — холедох. Общий желчный проток располагается спереди от воротной вены и сзади от проксимальной части двенадцатиперстной кишки. В нисходящей части двенадцатиперстной кишки холедох соединяется с главным панкреатическим протоком, образуя общую

фатерову ампулу. Скопления продольных и круговых мышечных волокон, окружающих терминальную часть общего желчного протока, проходящую в толще стенки двенадцатиперстной кишки, образуют сфинктер Одди. Этот сфинктерный механизм регулирует выделение желчи в просвет. В просвете двенадцатиперстной кишки выход из ампулы, окруженный сфинктерными волокнами, определяется как выпуклость и носит название большого (фатерова) сосочка.

Кровоснабжение и лимфоотток

Печень получает двойное кровоснабжение — из воротной вены и печеночной артерии. Примерно 25% крови поступает по печеночной артерии, отходящей от чревного ствола. Доля притекающей по воротной вене крови составляет 75%; в печень поступает венозная кровь из всего желудочно-кишечного тракта и селезенки. Оба приносящих сосуда входят в печень в области ворот (*porta hepatis*). Здесь воротная вена и печеночная артерия разделяются на правую и левую ветви, которые кровоснабжают соответствующие доли, сегменты, дольки; в области портальных трактов эти сосуды переходят в синусоиды. После прохождения через синусоиды кровь поступает в центральные вены, которые, сливаясь, образуют притоки правой и левой печеночных вен, впадающих в нижнюю полую вену. Хвостатая доля получает отдельное кровоснабжение из портальной вены и печеночной артерии, а выносящие печеночные вены непосредственно впадают в нижнюю полую вену.

Кровоснабжение желчного пузыря происходит из пузырной артерии, венозный отток идет в пузырную вену. Желчные протоки получают кровоснабжение, главным образом, из задней дуоденальной и правой печеночной артерий.

Лимфоотток от ткани печени происходит в портальные тракты, затем протоки сливаются в более крупные сосуды, образующие печеночные лимфатические протоки.

Микроскопическое строение печени

Паренхима печени состоит из микроскопических структурных единиц — долек (ацинусов), имеющих форму шестиугольника. Печеночный **ацинус** является не только структурной, но и функциональной единицей. В центре дольки располагаются центральные венулы, в области полюсов — портальные тракты с триадой сосудов. В соответствии с этим в печеночном ацинусе выделяют три зоны:

- зону 1 — перипортальную. Кровь здесь наиболее обогащена кислородом и при этом наиболее подвержена повреждениям от токсинов, поступающих в печень с кровью. Клетки зоны 1 выполняют большинство метаболических функций;
- зону 2 — промежуточную;
- зону 3 — центральную, расположенную ближе всего к центральной вене. Клетки в этой зоне подвержены ишемическому повреждению.

Гепатоциты располагаются в виде балок, расположенных радиально по отношению к центральной вене. Кровеносные капилляры — **синусоиды** — расположены между рядами гепатоцитов и характеризуются наличием фенестрированного эндотелия. Между гепатоцитами и эндотелиальными клетками синусоидов расположено перисинусоидальное пространство Диссе, в котором находятся клетки Купфера и ЗК печени. Клетки Купфера представляют собой специализированные печеночные макрофаги и проявляют высокую фагоцитарную способность. ЗК печени содержат запасы витамина А и в ответ на повреждение продуцируют коллаген. На поверхности гепатоцитов, обращенной в просвет синусоидов, имеются микроворсинки, которые увеличивают площадь поверхности для повышения эффективности транспорта кислорода, питательных веществ и др. **Желчные каналцы** пред-

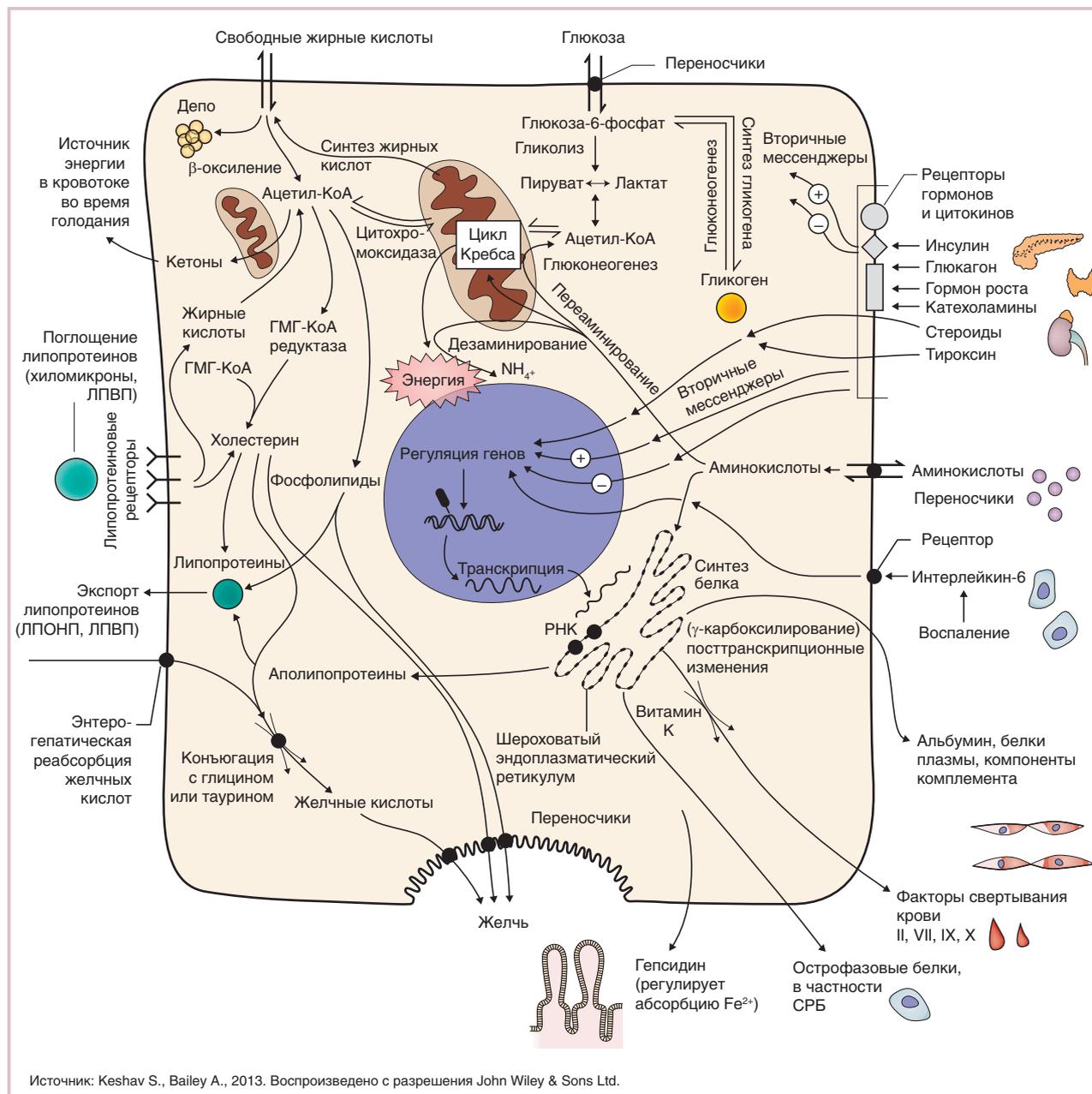
ставляют собой пространство между двумя рядами гепатоцитов, ограниченное межклеточными плотными контактами (*zonulae occludentes*). Желчные каналцы переходят в промежуточные каналцы Геринга (холангиолы), которые сливаются в портальных трактах с образованием мелких междольковых желчных протоков.

Аномалии строения

Доля Риделя — аномалия, характеризуемая языковидным удлинением (выростом) правой доли печени. Вырост при дыхании может опускаться далеко вниз, до правой подвздошной ямки. Доля Риделя — достаточно распространенная аномалия, у женщин встречается чаще и, как правило, не сопровождается патологическими проявлениями.

2

Метаболические функции печени



Роль печени в метаболизме

Печень осуществляет чрезвычайно сложные метаболические функции. Знание хотя бы основных из них помогает лучше понимать проявления острых и хронических заболеваний печени. В настоящее время не существует искусственных устройств, которые могли бы полноценно замещать роль печени в обмене веществ.

Роль в обмене углеводов

Печень играет важнейшую роль в гомеостазе глюкозы. В ней сосредоточены основные запасы глюкозы в фор-

ме гликогена. В состоянии гипогликемии (натошак) гликоген в перипортальных гепатоцитах подвергается гликогенолизу, что поддерживает нормальный уровень гликемии. В печени также происходит процесс образования глюкозы (глюконеогенез), источниками для которого служат лактат, пируват, аминокислоты и глицерин. При длительном голодании в качестве источников энергии используются кетоновые тела и жирные кислоты. В печени протекают процессы гликолиза, при котором происходит превращение глюкозо-6-фосфата в пируват и ацетил-кофермент А. В анаэробных условиях пируват превращается в лактат под действием фермента лактатдегидрогеназы.

Роль в обмене липидов

Поступающие с пищей липиды транспортируются в составе хиломикрон в печень. Печень осуществляет превращение липидов с образованием холестерина, фосфолипидов, триглицеридов и свободных жирных кислот. Липидные компоненты образуют липопротеиновые частицы, поступающие в системный кровоток. В состав липопротеинов входят аполипопротеины и гидрофобные липиды. К основным видам липопротеинов относятся липопротеины очень низкой плотности, липопротеины высокой плотности и липопротеины низкой плотности.

Роль в обмене белков

Всасывающиеся из тонкой кишки аминокислоты поступают в печень по поворотной вене. Их транспорт в гепатоциты осуществляется посредством натрий-зависимых и натрийнезависимых систем. В клетках происходит переаминирование и дезаминирование аминокислот с образованием кето кислот, которые в дальнейшем окисляются в цикле Кребса или цитратном цикле.

Роль в обмене гормонов и витаминов

В печени происходит деградация инсулина, глюкагона, эстрогенов, кортикостероидов и гормона роста. Метаболизм витамина D также происходит с участием печени, здесь холекальциферол превращается в 25-гидроксиохолекальциферол.

Роль в метаболизме лекарственных средств

В печени проходят три фазы метаболизма лекарственных средств.

- Реакции I фазы, в которую происходит восстановление или окисление преимущественно с участием цитохрома P450 (CYP) в эндоплазматическом ретикулуме. CYP1, CYP2, CYP3 (и в особенности CYP3A4) играют важнейшую роль в этих процессах.
- Реакции II фазы, в которую происходит конъюгация лекарственных средств или их метаболитов с глюкуроновой кислотой, сульфатом, ацетатом, глицином, глутатионом или метильной группой. Конъюгация протекает в цитоплазме гепатоцитов с участием *уридиндифосфат*-глюкуронозилтрансферазы, сульфотрансферазы и глутатион-S-трансферазы. Конъюгаты являются более гидрофильными соединениями и могут выводиться с биологическими жидкостями.
- Реакции III фазы, в которую метаболиты транспортируются в желчь. Желчная экскреция опосредуется аденозинтрифосфатзависимыми (АТФ) транспортерами.

Синтетическая функция

Синтез белков

Пожалуй, наиболее важным белком, вырабатываемым печенью, является альбумин. Ежедневно выра-

батывается 10–12 г альбумина. Альбумин осуществляет транспорт билирубина, гормонов и жирных кислот, нерастворимых в воде. Гипоальбуминемия — одно из самых частых проявлений хронических заболеваний печени, но может также развиваться на фоне тяжелых системных заболеваний, тяжелого сепсиса, белоктеряющей энтеропатии, нефротического синдрома (при котором происходит потеря белка с мочой). γ -Глобулин не вырабатывается в печени. Другие белки, синтезирующиеся в печени, включают транспортные белки трансферрин и церулоплазмин, α_1 -антитрипсин, α -фетопроtein, α_2 -макроглобулин, комплемент, а также фибриноген и ферритин. Часть этих белков относится к острофазовым, которые высвобождаются из печени при воспалении и повреждении печени (например, С-реактивный белок, ферритин, гепсидин, комплемент, церулоплазмин и фибриноген).

Печень также вырабатывает факторы свертывания крови (II, V, VII, IX и X) и антикоагулянтные факторы. Этот процесс протекает с участием витамина К, представляющего необходимый кофактор для γ -карбоксилации.

Выработка желчи

Ежедневно вырабатывается примерно 600 мл желчи, имеющей щелочную реакцию. В состав желчи входят:

- первичные желчные кислоты — холевая и хенодезоксихолевая (образуются из холестерина);
- вторичные желчные кислоты — дезоксихолевая и литохолевая;
- фосфолипиды;
- холестерин;
- билирубин (см. главу 7);
- экскретируемые конъюгированные лекарственные препараты и эндогенные метаболиты;
- Na^+ , Cl^- , HCO_3^- , медь.

Обмен желчных кислот

Синтез желчных кислот регулируется по механизму отрицательной обратной связи. Желчные кислоты синтезируются путем 7α -гидроксилирования холестерина с участием CYP7A1 (классический путь), в результате чего образуются холевая и хенодезоксихолевая кислоты, или с участием CYP27 (альтернативный путь), в результате чего образуется хенодезоксихолевая кислота. Желчные кислоты конъюгируются в печени с аминокислотами глицином или таурином, что предотвращает их осаждение и облегчает всасывание из терминального отдела подвздошной кишки. Желчные кислоты выводятся из гепатоцитов в желчные каналы АТФ-зависимыми транспортерами и запасаются в желчном пузыре в составе желчи. Деконъюгированные желчные кислоты переносятся экспортной помпой желчных кислот (*bile salt export pump*). Желчные кислоты абсорбируются в подвздошной кишке и поступают в воротную вену, а затем захватываются гепатоцитами.

Обмен аммиака

Аммиак образуется в ходе дезаминирования аминокислот и в печени превращается в мочевины, кото-

рая выводится с мочой. Часть аммиака превращается в глютамин.

Липиды

Холестерин

Основное количество холестерина синтезируется в печени. Он входит в состав клеточных мембран, а также является предшественником желчных кислот и стероидных гормонов. Холестерин накапливается в печени в виде сложных эфиров. Холестерин выводится в желчь. Его образование увеличивается при холестазах, поражении терминального отдела подвздошной кишки и приеме кортикостероидов. Синтез холестерина подавлен при приеме статинов (угнетают превращение 3-гидрокси-3-метилглутарата в мевалонат за счет ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы), фибратов, наторвак и под влиянием солей желчных кислот.

Фосфолипиды

Фосфолипиды являются важным компонентом клеточных мембран. Наиболее широко они представлены лецитином (фосфатидилхолином). Фосфолипиды секретируются в желчь.

Иммунная функция

По воротной вене в печень поступает кровь, содержащая большое количество бактерий, в том числе поступающих извне болезнетворных микроорганизмов и антигенов. Клетки Купфера фагоцитируют и уничтожают их. Печень — важнейший орган неспецифического иммунитета. Печень вырабатывает хемокины и цитокины, в том числе интерлейкины (*Interleukin — IL*) и фактор некроза опухоли (*Tumor Necrosis Factor — TNF*). В печени также происходит взаимодействие Т- и В-лимфоцитов. Следовательно, печень выполняет функции важного иммунного барьера.

- Происходит снижение активности фактора V. Носительство лейденской мутации гена фактора V сопровождается нарушением процесса деградации фактора V под влиянием активированного протеина C.
- Плазмин инактивируется в плазме под влиянием α_2 -антиплазмина и α_2 -макроглобулина, которые вырабатываются в печени.

Коагулопатия при болезнях печени

Исторически сложилось представление, что коагулопатия при болезнях печени выражается в повышенном риске кровотечения. Но в последние годы взгляды на коагулопатию были пересмотрены и было признано, что может наблюдаться также повышенный риск тромбообразования, в особенности в венозном русле. Такие нарушения, при которых сложно предсказать риск кровотечения или, напротив, тромбоза, весьма усложняют ведение пациентов с хроническими заболеваниями печени. Именно поэтому понятия «ауто-антикоагуляция» не существует. Изменения в системе свертывания представлены на рис. 3.1. Коагулопатия при болезнях печени может иметь проявления, сходные с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием.

Повышение риска кровотечений

Риск кровотечения повышается за счет:

- снижения активности клеточных (неэндотелиальных) факторов свертывания (II, V, VII, IX, X, XI и XIII);
- снижения всасывания витамина K при наличии желтухи, что ведет к снижению выработки витамин K-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X);
- тромбоцитопении на фоне вторичного гиперспленизма (обусловленного портальной гипертензией) и нарушения функции агрегации тромбоцитов;
- аномалии фибриногена;
- снижения степени активации тромбина.

Увеличение риска тромбообразования

Риск тромбообразования повышается за счет:

- снижения содержания белков C и S;
- снижения уровня антитромбина;
- снижения уровня плазминогена;
- повышения активности фактора VIII, выделяемого клетками эндотелия;
- повышения активности фактора фон Виллебранда;
- снижения уровня α_2 -антиплазмина и α_2 -макроглобулина (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Изменения показателей свертывания крови при хронических заболеваниях печени

Показатель	Методы коррекции
Повышение протромбинового времени (ПТ) (10–14 с)	Инфузия свежемороженой плазмы — протромбинового комплекса
Повышение международного нормализованного отношения (МНО) >1,4	Инфузия свежемороженой плазмы — протромбинового комплекса
Повышение активированного частичного тромбопластинового времени (30–40 с)	Неинформативно
Понижение уровня фибриногена	Инфузия криопреципитата
Понижение уровня тромбоцитов $<50 \times 10^9 / \text{л}$	Переливание тромбоцитарной массы
Понижение содержания белков C и S	Неинформативно
Понижение активности фактора V	Неинформативно

Тромбоэластография

Тромбоэластография — специальный лабораторный метод контроля за свертыванием крови, который основан на оценке вязкости и упругости сгустка. Чаще используется в кардиохирургии, а также при трансплантации печени. Тромбоэластография дает данные о функции тромбоцитов, уровне фибриногена, взаимодействии между тромбоцитами и свертывающей системой. Этот метод информативен в оценке фибринолиза.

Оценка риска кровотечения

- Проводят анализ анамнестических указаний на перенесенные кровотечения.
- Определяют МНО (в случае развития активного кровотечения или необходимости инвазивного вмешательства может возникнуть необходимость в коррекции).
- При планировании инвазивной процедуры уровень тромбоцитов должен составлять более $50 \times 10^9 / \text{л}$.
- Контролируют уровень фибриногена и обеспечивают необходимую поддерживающую инфузию криопреципитата плазмы.
- Оценивают наличие инфекции и проводят соответствующее лечение.
- Контролируют показатели функций почек.
- Поддерживают объем циркулирующей крови на относительно низком уровне.

4

Фиброз печени

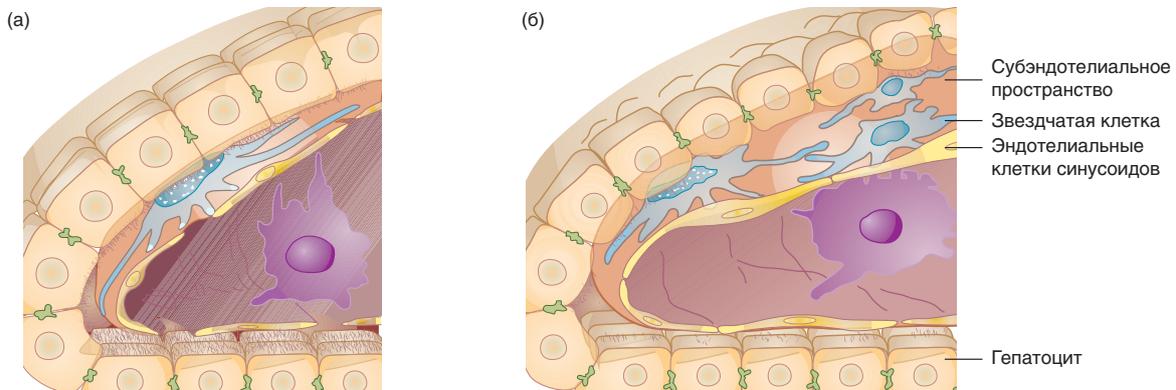


Рисунок 4.1.

(а) Ткань печени в норме. На представленном изображении синусоида звездчатая клетка располагается в субэндотелиальном пространстве между гепатоцитами и эндотелием синусоида, и ее отростки окружают синусоид. В норме эти клетки содержат запасы ретиноидов в виде перинуклеарных липидных капель (представлены в виде белых округлых пятен). Микроворсинки, изображенные на гепатоцитах, — признак высокодифференцированных функций; наличие фенестр в эндотелиальных клетках синусоидов способствует быстрому поступлению растворенных веществ через субэндотелиальное пространство.

(б) Повреждение ткани печени с развитием фиброза. На рисунке показаны активированные звездчатые клетки с окружающим их фибриллярным матриксом, также отмечаются потери микроворсинок гепатоцитами. Помимо этого, уменьшается степень фенестрации эндотелия синусоидов

Источник: Friedman S.L., 2004. Воспроизведено с разрешения Nature Publishing Group.

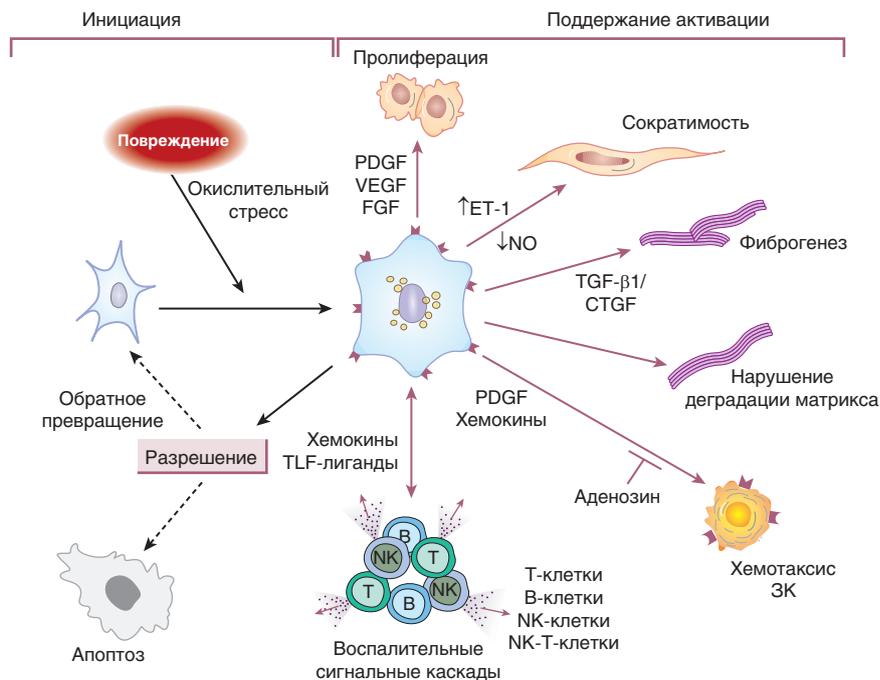


Рисунок 4.2. Инициация и поддержание активности звездчатых клеток печени (ЗК)

Источник: Friedman S.L., 2008. Воспроизведено с разрешения Elsevier.

Фиброз, или избыточное развитие соединительной ткани, происходит в ответ на любое повреждение печени. Фиброз наблюдается у всех пациентов с хроническими заболеваниями печени, но в различной степени и в зависимости от основной причины заболевания. На ранних стадиях фиброз обратим, однако если повреждение сохраняется и прогрессирует, возможно развитие цирротической трансформа-

ции и терминальной стадии заболевания печени с соответствующими осложнениями. Фиброз развивается в участках, где имеется наиболее тяжелое повреждение паренхимы.

Прогрессирование фиброза, как правило, происходит нелинейно и занимает не менее нескольких лет из-за выраженной регенераторной способности печени, благодаря которой, по крайней мере на ранних стади-

ях, процессы деградации и ремоделирования фиброзной ткани достаточно сбалансированы. Тем не менее описано очень быстрое развитие фиброза (в течение нескольких месяцев или даже недель) у пациентов с рецидивом инфекции вирусом гепатита С (HCV) в трансплантате и при веноокклюзионной болезни.

Механизмы развития фиброза печени

Физиологические условия

Коллаген IV типа, гликопротеины (фибронектин и ламинин) и протеогликаны создают матрицу соединительной ткани, которая образует основу базальной мембраны в пространстве Диссе. В пространстве Диссе располагаются покоящиеся ЗК. Они отделяют гепатоциты от эндотелия синусоидов и играют роль поддерживающей структуры. Между кровью и гепатоцитами происходит постоянный обмен метаболитами и растворенными веществами. Внеклеточный матрикс дает основу нормальной ткани печени. Он состоит главным образом из плотно расположенных волокон коллагена I и III типов, имеющих фибриллярную структуру (расположенных в определенном «архитектурном» порядке), коллагена IV типа, гликозаминогликанов, протеогликанов, фибронектина и гиалуроновой кислоты (последние формируют гелеобразную основу базальной мембраны).

Повреждение печени

Фиброз печени представляет собой динамический процесс. При поражении печени увеличивается секреция, снижается деградация и происходит накопление внеклеточного матрикса. В этом также играют роль снижение активности матричных металлопротеиназ и увеличение ингибитора тканевых матричных металлопротеиназ. Состав матрицы внеклеточного матрикса может меняться от низкой до высокой плотности. Содержание коллагена увеличивается до 10-кратного с преобладанием фибриллярного коллагена I и III типов. Этот коллаген вырабатывают миофибробласты, в которые преобразуются активированные ЗК.

Активация ЗК и миофибробластов представляет собой одну из ступеней репарации ткани печени в условиях хронического повреждения и связана с фенотипическими изменениями других непаренхиматозных клеток печени, в частности эндотелия синусоидов, которые утрачивают типичную для них фенестрацию. Вместе с накоплением фибриллярных компонентов внеклеточного матрикса в пространстве Диссе это приводит к снижению метаболизма и кислородного обмена между гепатоцитами и кровью, в результате чего развиваются дисфункция гепатоцитов и тканевая гипоксия. В печени наблюдаются ответное увеличение ангиогенеза, перестройка синусоидов, увеличивается степень активации ЗК. Увеличение сократительной активности ЗК приводит к росту синусоидальной сопротивляемости и способствует развитию портальной гипертензии. Прогрессирующий фиброз сопровождается нарушением нормальной ацинарной архитекто-

ники печени. После устранения причин повреждения печени ЗК возвращаются в исходное функциональное состояние, и часть их подвергается апоптозу.

Звездчатые клетки печени

Трансформация ЗК лежит в основе фиброгенеза при всех формах повреждения печени.

В нормальной печени в ЗК содержится витамин А (депонировано >60% общих запасов этого витамина). Для активации ЗК характерны два этапа.

- Инициация — повышается реакция ЗК на раздражители.
- Закрепление — ЗК сохраняют высокую активность и вырабатывают компоненты соединительной ткани.

Активация ЗК — универсальный этап, приводящий к фиброзу печени. Она сопровождается исчезновением околядерных ретиноидных капель и изменениями пролиферативной и сократительной деятельности миофибробластов. ЗК активируются под влиянием различных факторов, действующих со стороны паренхимы: некроза, ангиогенеза, стеатоза, апоптоза. Кроме того, активированные ЗК выделяют хемокины и привлекают моноциты и лимфоциты, таким образом приводя к возрастанию фиброзно-воспалительных процессов.

Под влиянием различных хемокинов и цитокинов, включая тромбоцитарный фактор роста-β (*platelet-derived growth factor-β*), фактор роста сосудистого эндотелия (*vascular endothelial growth factor*) и инсулиноподобный фактор роста 1 (*insulin-like growth factor 1*), активированные ЗК быстро пролиферируют и мигрируют к месту повреждения. Трансформирующий фактор роста-β₁ (*transforming growth factor-β₁*) является самым мощным профиброгенным цитокином, под его влиянием происходит активация ЗК, клеток эндотелия синусоидов и клеток Купфера. Трансформирующий фактор роста-β является мощным стимулятором продукции коллагена I типа.

Активация фиброгенеза

Активация ЗК приводит к секреции провоспалительных хемокинов и цитокинов [в частности, IL-6, ядерного фактора κВ (*nuclear factor κB*), TNF-α]. Между клетками воспалительного инфильтрата и клетками — участниками фиброгенеза возникает положительная обратная связь — клетки стимулируют друг друга и взаимно усиливают фиброз. Фиброз усиливается также за счет продукции реактивных форм кислорода, ангиогенных цитокинов (фактора роста сосудистого эндотелия, тромбоцитарного фактора роста) и циркуляции бактериального липополисахарида, поступающего из кишечника за счет бактериальной транслокации.

Факторы риска

Эстрогены проявляют защитные свойства, замедляя темпы фиброза, что более характерно для женщин, чем для мужчин. Установлено, что риск развития фиброза также зависит от полиморфизма нуклеотидов в различных генах [например, толл-подобных рецепторов 4 (*toll-like receptors*), комплемента C₅].